

This is the peer reviewed version of the following article:

Martinez-Milla J, Raposeiras-Roubin S, Pascual-Figal DA, Ibanez B. Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. *Rev Esp Cardiol*, 2019. 72(10): p. 844-52

which has been published in final form at: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014>

Papel de los bloqueadores beta en patología cardiovascular en 2019

Role of betablockers in cardiovascular disease in 2019.

**Juan MARTÍNEZ-MILLA^{a,b}, Sergio RAPOSEIRAS-ROUBÍN^c, Domingo A. PASCUAL-FIGAL^{a,d,e} y
Borja IBÁÑEZ^{*,a,b,e}**

^a *Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España*

^b *Servicio de Cardiología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España*

^c *Servicio Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España*

^d *Servicio de Cardiología Hospital Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, ,
El Palmar, Murcia, España*

^e *CIBERCV, Madrid, España*

*Autor de correspondencia: Departamento de Investigación Clínica, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 29029 Madrid, España.

Correo electrónico: bibanez@cnic.es (B. Ibáñez).

+3491 4531200 (EXT 4302), Fax: +3491 4531340.

RESUMEN

Los bloqueadores beta son una piedra angular del tratamiento de diferentes patologías cardiovasculares. Si bien clásicamente se ha considerado que sus efectos son debidos a su acción antagónica y competitiva sobre los receptores adrenérgicos tipo beta, hoy en día se conoce que su efecto va más allá que el de un mero bloqueo de acción de las catecolaminas sobre estos receptores. Descubiertos como fármacos antianginosos en la década de los sesenta, hoy en día se utilizan en diferentes patologías cardiovasculares que incluyen la insuficiencia cardíaca, arritmias y la cardiopatía isquémica. En este artículo revisamos las evidencias de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en estas diferentes patologías, así como las recomendaciones actuales de su uso. Sorprendentemente, pese a llevarse utilizando más de 4 décadas, hoy en día se siguen descubriendo nuevos mecanismos de acción sobre compartimentos celulares no conocidos previamente y esto hace que se sigan abriendo nuevos horizontes para el uso de estos fármacos. En conjunto, estos fármacos son uno de los grupos más fascinantes que tenemos en nuestro arsenal terapéutico.

Palabras clave: Bloqueadores beta. Infarto agudo de miocardio. Insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Beta-blockers are cornerstone treatment for different cardiovascular conditions. Although classically it has been considered that their effects are driven by their antagonistic and competitive action on beta-adrenergic receptors, nowadays it is known that their effects go beyond that of a mere competition with catecholamines on these receptors. Discovered as antianginal drugs in the sixties, today they are widely used in heart failure, arrhythmias and ischemic heart disease. In this article we review the evidence for the beneficial effects of beta-blockers in these conditions, as well as the current recommendations by clinical practice

guidelines for using beta-blockers. Surprisingly, despite having been used for more than 4 decades, new mechanisms of action on cellular compartments not previously noticed are still being discovered and this continues to open up new horizons for the use of these “old” drugs. Together, these drugs are one of the most fascinating groups we have in our therapeutic armamentarium.

Keywords: Beta-blockers. Acute myocardial infarction. Heart failure.

INTRODUCCIÓN

Pocos grupos farmacológicos han sido tan estudiados a lo largo de los años en pacientes con diferentes patologías cardiovasculares como los bloqueadores beta (BB). En las últimas 3 décadas han revolucionado la cardiología, generando evidencia extensa de su eficacia en los 4 grupos de patologías cardiovasculares más frecuentes: insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial (HTA), arritmias y cardiopatía isquémica. A la vez, hoy en día se siguen encontrando nuevos mecanismos de acción de los BB que nos hace entender mejor las causas de este beneficio tan claro¹. Estos nuevos descubrimientos abren incluso más la posible aplicación de BB en contextos clínicos aún no explorados.

A continuación, presentamos la evidencia existente sobre el beneficio de los BB en diferentes contextos clínicos, el mecanismo de acción responsable de los beneficios, así como las recomendaciones actuales.

LOS BLOQUEADORES BETA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Los BB fueron considerados contraindicación absoluta en pacientes con IC durante muchos años por sus propiedades inotrópicas negativas. Una revolución conceptual en el campo supuso el considerar que, contrario a lo pensado hasta el momento, los BB podrían ser paradójicamente beneficiosos. A principios de los años 2000 se demostró que estos fármacos resultaban en un efecto altamente beneficioso en pacientes con IC y, desde entonces, son una piedra angular del tratamiento de la IC en pacientes con disfunción sistólica (fracción de eyección de ventrículo izquierdo [FEVI] reducida [FEr], $\leq 40\%$). Sin embargo, la IC debe entenderse en todo su espectro, desde pacientes asintomáticos pero en riesgo de IC (estadio A del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA)² a pacientes sintomáticos con diferentes rangos de FEVI o incluso pacientes hospitalizados o con síntomas graves de IC.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Los BB han demostrado de manera contundente reducir el riesgo de muerte en pacientes con IC y FEr. Su uso está ampliamente reconocido en las guías recientes de práctica clínica (guías ESC)³. La tabla 1 muestra los datos de los principales ensayos aleatorizados que avalan el uso de los BB, así como su efecto en la reducción de objetivos más relevantes. Puede observarse que el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol se asocian a un efecto beneficioso significativo, mientras que el bucindolol y el nebivolol no de manera consistente. En el ensayo SENIORS (> 70 años, 64% con FEr), el nebivolol se asoció a un menor riesgo del evento combinado de muerte y hospitalización cardiovascular, pero no en mortalidad aislada ni el resto de eventos⁴. El bucindolol no mostró reducir la mortalidad en el estudio BEST, aunque sí redujo las hospitalizaciones por IC⁵. Los 3 BB con evidencia más robusta en esta población (el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol) se asocian a una reducción de la progresión de la enfermedad, como lo demuestra la reducción de los tipos de muerte directamente relacionadas (súbita y por IC) y la menor tasa de hospitalizaciones por IC en los diferentes ensayos⁶⁻⁸.

El estudio COMET ha sido el único ensayo en comparar de manera directa 2 BB, el carvedilol frente al metoprolol tartrato, encontrando una menor mortalidad con el carvedilol; sin embargo, la formulación del metoprolol no retardada, diferente a la del MERIT-HF⁷, pudo influir en estas diferencias⁹. En un amplio metanálisis basado principalmente en los BB que han demostrado beneficio en supervivencia, no se encontraron diferencias entre los diferentes BB, que en conjunto redujeron la mortalidad en un 31% a 12 meses sin interacciones con subgrupos¹¹. La figura 1 muestra la reducción de riesgo relativo y el número necesario a tratar a 1 año para reducir los diferentes eventos, basado en los resultados del metanálisis¹¹

En los últimos años, diferentes metanálisis han abordado la relación entre el beneficio de los BB y la frecuencia cardiaca en FEr. La relación entre mayor frecuencia cardiaca y peor pronóstico se

encuentra bien establecida. Sin embargo, un subanálisis del estudio HF-ACTION mostró que el beneficio es mayor en presencia de dosis máximas, independientemente de la frecuencia cardíaca¹². Por otro lado, otros metanálisis recientes han sugerido que el beneficio de los BB asociado a la reducción de la frecuencia cardíaca podría estar presente solo en pacientes con ritmo sinusal, o al menos ser menor en pacientes en fibrilación auricular (FA)¹³. Sin embargo, un subanálisis del estudio AF-CHF mostró que también los pacientes en FA y FEr se beneficiaban de los BB en términos de mortalidad¹⁴.

Un tema particular es el caso de pacientes asintomáticos con FEr. En estos casos, los BB teóricamente previenen los procesos el remodelado ventricular adverso que participan en la progresión hacia IC sintomática. El estudio REVERT es el único que de forma aleatorizada incluyó pacientes asintomáticos en NYHA I con FEr (estadio B de la ACC/AHA)¹, y mostró que el metoprolol succinato se asociaba al año con una reducción de los volúmenes y un aumento de la FEVI¹⁵. El estudio CAPRICORN (FEVI tras un infarto, < 40%) mostró una menor progresión a estadios sintomáticos junto a la mejora del remodelado y función ventricular¹⁶. En un estudio observacional, el uso de BB redujo en un 60% los episodios de IC sintomática¹⁷.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica en rango intermedio o conservada

Los ensayos clínicos prospectivos son escasos, con objetivos subrogados como parámetros ecocardiográficos, o con escaso tamaño muestral que permita estimar el efecto sobre los eventos clínicos. Un estudio observacional, basado en un ajuste de propensión, con una amplia población de pacientes hospitalizados, así como varios metanálisis, sugieren que los BB podrían reducir la mortalidad de pacientes con FEVI > 40%¹⁸. Recientemente, un subestudio del TOPCAT (FEVI, > 45%) mostraba que los BB, en particular en ausencia de infarto, se asociaban a un aumento de eventos cardiovasculares desfavorables¹⁹. Sin embargo, tras la recomendación en las últimas guías europeas de considerar como subgrupo aparte los pacientes con FEVI rango

intermedio (40-49%), un metanálisis individual que consideró la FEVI de cada paciente en los ensayos clínicos pivotaes, mostró que esos pacientes en ritmo sinusal sí podrían beneficiarse en términos de mortalidad del tratamiento BB²⁰.

Insuficiencia cardiaca severa aguda o descompensada

En pacientes hospitalizados con FEr, no suspender los BB durante el ingreso reduce el riesgo de muerte en un 40% e iniciar la terapia con BB, si no la recibían, lo reduce en casi 60%²¹. Por el contrario, retirar los BB durante la hospitalización duplica la mortalidad²². El estudio COPENICUS evaluó pacientes con IC grave (NYHA III-IV y FEVI < 25%), incluyendo pacientes hospitalizados o descompensados recibiendo diuréticos endovenosos. El uso del carvedilol llevó a una reducción del 35% del riesgo de muerte total⁷. Además, iniciarlos durante la hospitalización facilita la adherencia a BB en el seguimiento²³. En otro subanálisis del MERIT-HF que incluyó pacientes con mayor deterioro clínico (NYHA III-IV y FEVI < 25%), el beneficio del metoprolol fue claro e incluso mayor²⁴.

LOS BLOQUEADORES BETA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Comparados con placebo, los BB no han demostrado una reducción de mortalidad de cualquier causa ni cardiovascular en pacientes con HTA esencial no complicada²⁵⁻²⁷. Sin embargo, sí demostraron beneficio en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares, principalmente a expensas de los accidentes cerebrovasculares (ACV). Comparados con los diuréticos, los BB no se asocian con beneficio en forma de eventos cardiovasculares, e incluso pueden asociarse a mayor incidencia de ACV²⁸. Parece que esta incidencia elevada de ACV se asocia a la edad, aumentando riesgo de los BB en mayores de 60 años²⁹. Comparados con los calcioantagonistas o inhibidores de la encima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la

angiotensina II, los BB se asocian a mayor riesgo de ACV^{26,27}. En la figura 2 podemos observar los resultados del empleo de BB como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA comparados con otros grupos farmacológicos.

Debido a que los BB son un grupo heterogéneo de fármacos, las conclusiones derivadas de los metanálisis en general deben ser tomadas con cautela. En la tabla 2 se pueden observar los resultados de los ensayos clínicos más importantes que han analizado el papel de los distintos BB en el tratamiento de la HTA.

La nueva guía europea de HTA⁴⁶ excluye a los BB como medicamentos de primera línea en la HTA no complicada.

LOS BLOQUEADORES BETA Y LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Los receptores β_1 constituyen el 80% de los receptores adrenérgicos del corazón. A través de su bloqueo, los BB contrarrestan el efecto proarrítmico que la actividad simpática ejerce sobre el miocardio⁴⁷. El efecto antiarrítmico de los BB es el resultado, por un lado, de su acción electrofisiológica cardíaca directa, que se lleva a cabo de diferentes formas: por reducción de la frecuencia cardíaca, por disminución de la activación espontánea de marcapasos ectópicos, por enlentecimiento de la conducción de impulsos eléctricos o por aumento del periodo refractario del nodo auriculoventricular. Pero por otro lado, su efecto antiarrítmico está condicionado por otros mecanismos que, aunque no son de acción electrofisiológica cardíaca directa, si juegan un rol en la prevención de las arritmias cardíacas, incluyendo inhibición de la estimulación simpática, reducción de isquemia miocárdica, efecto sobre la función barorrefleja, y reducción del estrés mecánico. Estos efectos diferencian a los BB del resto de antiarrítmicos, que ejercen su efecto mediante la modulación directa de los canales iónicos del cardiomiocito. Los efectos proarrítmicos de los BB son escasos, ofreciendo un perfil de eficacia y seguridad muy alto.

Fibrilación auricular

Los BB son fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca en el contexto de la FA en ausencia de contraindicaciones⁴⁸. A pesar de que el control de frecuencia es su uso fundamental en la FA, sí que se ha objetivado que la actividad simpática se relaciona tanto con la iniciación como con el mantenimiento de la FA⁴⁹. Pese a ello, su papel en el control del ritmo es secundario, si bien es cierto que en un estudio aleatorizado frente a placebo, el metoprolol redujo un 11% las recidivas de FA⁵⁰. Así mismo, en pacientes con IC o IAM, los BB han demostrado reducir la incidencia de FA⁵¹.

Arritmias ventriculares

Los BB son especialmente útiles en el control de las arritmias ventriculares relacionadas con la activación simpática, incluyendo arritmias inducidas por estrés, IAM, perioperatorias y en contexto de IC⁵². Los BB han demostrado prevenir la muerte súbita mediante la reducción de arritmias ventriculares malignas en diferentes condiciones, fundamentalmente en situaciones de isquemia aguda, disfunción sistólica y canalopatías. En el contexto de un IAM, los BB aumentan el umbral para fibrilación ventricular durante la isquemia aguda^{53,54}. En fase más estable, son especialmente útiles para la prevención de arritmias ventriculares secundarias a cicatrices tras IAM establecidas, que generalmente se presentan como taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas. En pacientes con FEr, han demostrado una reducción absoluta de las tasas de muerte súbita en torno al 2-3% ($\approx 40\%$ reducción relativa frente a placebo)⁵⁵. En pacientes con canalopatías, especialmente en pacientes con síndrome de QT largo y taquicardia ventricular catecolaminérgica, los BB son de elección. En este contexto, un estudio retrospectivo con 233 pacientes con QT largo e historia de síncope, demostró una marcada reducción de la mortalidad con BB versus placebo⁵⁶. En pacientes con taquicardia ventricular

polimórfica catecolaminérgica, los BB son de elección, en particular el nadolol⁵⁷. La figura 3 muestra las situaciones clínicas en las que el uso de BB es beneficioso en la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares.

LOS BLOQUEADORES BETA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los BB se han utilizado durante varias décadas en la cardiopatía isquémica en contextos como durante un IAM (administración intravenosa), de forma crónica tras el IAM, o en pacientes con enfermedad coronaria sin haber sufrido un IAM. Múltiples estudios en la era previa a la reperfusión testaron el efecto beneficioso de los BB en el contexto del IAM, y mostraron un beneficio claro en cuanto a reducción de mortalidad a largo plazo⁵⁸.

Bloqueadores beta intravenosos en la fase aguda del infarto

Durante el transcurso de un IAM se produce una activación simpática mediada por catecolaminas en respuesta al dolor, la ansiedad y la disminución de gasto cardiaco. Este aumento del tono simpático tiene consecuencias negativas, como un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno acelerando la necrosis miocárdica, o un descenso en el umbral de fibrilación ventricular, aumentando el riesgo de muerte súbita. La actividad simpática elevada también resulta en una activación de diferentes tipos celulares circulantes, como las plaquetas y los neutrófilos. Esto último contribuye de manera importante al llamado «daño por reperfusión»⁵⁹.

La mayoría de los ensayos realizados en la era pre-reperfusión comparó el uso de BB intravenosos inmediatamente tras el diagnóstico del IAM seguido de BB orales frente a placebo⁵⁸. El inicio de BB intravenosos de manera tan precoz se testó como una intervención capaz de limitar la extensión de la necrosis, pero los resultados no fueron concluyentes. En

ausencia de perfusión, es difícil encontrar un beneficio en cuanto a limitación de la extensión de la necrosis. En la era de la perfusión farmacológica (fibrinólisis), el atenolol intravenoso se mostró ineficaz para reducir el tamaño del infarto en un ensayo aleatorizado⁶⁰. Sin embargo, otro estudio no aleatorizado mostró como el metoprolol intravenoso sí que se asoció con un tamaño de infarto más reducido⁶¹. El primer estudio clínico al respecto en pacientes reperfundidos mediante angioplastia primaria es ensayo clínico METOCARD-CNIC, realizado en España⁶². En este ensayo la administración del metoprolol se asoció a un tamaño de infarto menor⁵³ y a una FEVI superior a largo plazo⁶³. Otro ensayo posterior, el EARLY-BAMI, no corroboró los efectos cardioprotectores de la administración precoz del metoprolol en IAM agudo sometido a angioplastia primaria⁶⁴. La discrepancia entre ambos ensayos parece deberse al momento en el que se administró el metoprolol (mucho más precoz en el METOCARD-CNIC), ya que se ha demostrado que cuanto más tiempo exista entre la administración de metoprolol intravenoso y la perfusión, mayor es el efecto cardioprotector de este⁶⁵. El mecanismo por el que el metoprolol reduce el tamaño del infarto cuando se administra de manera intravenosa precoz antes de la perfusión parece implicar un efecto directo sobre los neutrófilos circulantes, y su agregación con plaquetas, que resulta en un daño por perfusión reducido y una menor obstrucción microvascular⁶⁶.

El uso de BB intravenosos de manera precoz en el IAM se ha cuestionado por su potencial riesgo de aumentar la incidencia del *shock* cardiogénico. Este temor se basa en los resultados del ensayo COMMIT⁵⁴, donde la administración precoz de metoprolol en pacientes con IAM se asoció a una reducción significativa de fibrilación ventricular, pero también a un aumento del *shock*. Es importante reseñar que la población del COMMIT eran infartos evolucionados y sin perfusión en la mitad de ellos. Además, los pacientes que desarrollaron *shock* cardiogénico eran pacientes con signos claros de IC aguda asociada a tensión arterial baja y taquicardia. Por el contrario, un metanálisis incluyendo todos los ensayos donde se administraron BB de manera intravenosa precoz, incluyendo más de 73.000 pacientes demostró que esta estrategia es segura

si se aplica a pacientes sin signos de IC, y además reduce de manera significativa la frecuencia de fibrilación ventricular⁶⁷.

Basados en los nuevos ensayos realizados en pacientes sometidos a angioplastia primaria, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de pacientes con IAM y elevación de segmento ST recomiendan el uso de BB precoces intravenosos (clase IIaA) en ausencia de signos de IC o hipotensión arterial sistólica (< 120 mmHg)⁶⁸.

Bloqueadores beta de mantenimiento tras el infarto

El uso de BB tras el IAM se testó de manera exhaustiva en la era previa a la reperfusión⁵⁸. Aparte del ensayo COMMIT⁵⁴, cuyo seguimiento fue únicamente de 1 mes, el único ensayo clínico testando el papel de BB orales de mantenimiento tras un IAM es el estudio CAPRICORN¹⁶. En este ensayo, 1.950 pacientes post-IAM y con FEVI $\leq 40\%$ fueron aleatorizados a carvedilol o placebo. El uso de BB se asoció a una reducción de la mortalidad total¹⁶. Debido a que muchos de los ensayos enfocados en IC con FEr (tabla 1) incluyeron pacientes post-IAM, se considera establecido que cualquier paciente post-IAM con FEVI $\leq 40\%$ tiene indicación de BB. Sin embargo, existe una ausencia de evidencia de los beneficios asociados a BB en pacientes post-IAM con una FEVI $> 40\%$. Existen multitud de estudios observacionales tratando de arrojar luz sobre esta cuestión, pero todos tienen muy serias limitaciones, por lo que no aportan información definitiva (aspecto revisado en Ibáñez et al.¹).

Por todo lo anterior las guías de práctica clínica de la ESC para pacientes con IAM recomiendan enérgicamente (Clase IA) el uso de BB siempre que la FEVI sea $\leq 40\%$, independientemente de si se trata de IAM con o sin elevación de ST. Sin embargo la recomendación en pacientes post-IAM con FEVI $> 40\%$ es menos fuerte¹.

En la figura 4 quedan reflejadas las situaciones clínicas en el contexto de un IAM donde los BB han mostrado beneficio.

Debido a esta ausencia de evidencia en un aspecto tan relevante de la asistencia clínica diaria, en este momento hay 3 grandes ensayos clínicos pragmáticos en marcha en Europa testando el papel de los BB en pacientes post-IAM sin FEVI reducida. El ensayo clínico REBOOT (NCT03596385) está liderado desde el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en España y participan > 70 centros españoles e italianos. Aproximadamente 8.500 pacientes post-IAM con FEVI > 40% serán incluidos en este gran ensayo español. Además, se están realizando el ensayo REDUCE-SWEDEHEART (NCT03278509) y el BETAMI (NCT03646357), en Suecia y Noruega respectivamente, con diseños similares al REBOOT. Estos grandes ensayos clínicos tendrán un impacto claro sobre la práctica clínica en este contexto.

De forma resumida en la tabla 3 podemos observar el resultado de los distintos ensayos clínicos que han analizado el papel de los BB, ya sea en la fase aguda de IAM como su uso de forma mantenida tras el evento agudo.

Cardiopatía isquémica estable

El efecto anti-anginoso de los BB se encuentra bien establecido y recogido por las guías de práctica clínica⁷³. Comparado con los calcioantagonistas, los BB reducen los episodios de angina y reducen el tiempo hasta la aparición de isquemia en un test de esfuerzo⁷⁴. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha estudiado de forma aleatorizada con suficiente poder estadístico si los BB aumentan la supervivencia de pacientes con enfermedad coronaria estable en ausencia de IAM o FEr. En una revisión sistemática y metanálisis, su uso no redujo mortalidad⁷⁵. El registro REACH, que incluyó más de 40.000 pacientes suecos, tras un ajuste de propensión no encontró beneficio en pacientes con enfermedad coronaria establecida pero sin IAM previo. Diferentes estudios

apoyan que, en presencia de enfermedad coronaria estable y sin IAM previo, el uso de BB no tiene un beneficio en términos de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos⁷⁶.

CONCLUSIONES

Los BB son un grupo de fármacos que forman parte del arsenal habitual para el tratamiento de diferentes patologías cardiovasculares. Su beneficio en pacientes con IC y disfunción ventricular está muy claramente establecido, así como su efecto antiarrítmico. En el contexto del IAM, la administración precoz de BB intravenosos reduce la incidencia de fibrilación ventricular y puede reducir el tamaño del infarto, aunque aún es necesario demostrar si esto se traduce en una reducción de la mortalidad/morbilidad a largo plazo. El beneficio de BB crónicos en pacientes post-IAM sin disfunción ventricular no está establecido. Si bien fueron utilizados de manera amplia en el pasado, el papel de los BB en HTA sin otras comorbilidades ha perdido protagonismo. Pese a más de 4 décadas de uso de BB, existen hoy en día cuestiones clínicas y experimentales por resolver, lo que convierte a este grupo de fármacos en uno de los más fascinantes a nuestra disposición.

FINANCIACIÓN

B. Ibáñez lidera proyectos relacionados con la temática de esta revisión del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICINN) a través de ISCIII-Fondo de Investigación Sanitaria (PI16/02110) y el Fondo Europeo Regional de Desarrollo (ERDF: SAF2013-49663-EXP). El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) está financiado por el MICINN y la Fundación proCNIC, y es Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The Swing of β -Blockers. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2721–2724.
2. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
4. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
5. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators, Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW. A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659–1667.
6. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial.

Lancet. 1999;353:9–13.

7. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. *JAMA*. 2000;283:1295–302.

8. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.

9. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7–13.

10. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–1658.

11. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan;346:1–10.

12. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:109–115.

13. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2885–2896.

14. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail*. 2017;5:99–106.

15. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in

patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007;116:49–56.

16. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390.

17. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1298–1300.

18. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008–2018.

19. Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2018;8:1–9.

20. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110–118.

21. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:190–199.

22. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:647–653.

23. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M; IMPACT-HF Investigators

and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1534–1541.

24. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:932–938.

25. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174:1737–1742.

26. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545–1553.

27. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD002003.

28. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684–1689.

29. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S47-53.

30. Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet*. 1981;1:744–747.

31. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA*. 1970;213:1143–1152.

32. Greenberg G. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:97–104.

33. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145–1151.
34. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the happpy trial. *J Hypertens*. 1987;5:561–572.
35. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*. 1991;17:579–588.
36. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-1285.
37. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405–412.
38. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:713–720.
39. Hansson L. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751–1756.
40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611–616.
41. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422–

2427.

42. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.

43. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2003;290:2805–2816.

44. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289:2073–2082.

45. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906

46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.

47. Niwa N, Nerbonne JM. Molecular determinants of cardiac transient outward potassium current (I_t) expression and regulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:12–25.

48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.

49. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, , et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical

cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J.* 2001;22:1504–1510.

50. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:139–146.

51. Miller LM, Hopman WM, Garland JS, Yeates KE, Pilkey RM. Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol.* 2006;22:755–760.

52. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867.

53. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013;128:1495–1503.

54. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1622–1632.

55. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–2007.

56. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89–95.

57. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwimer D, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017;14:e41–e44.
58. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730–1737.
59. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, , et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:89–99.
60. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407–416.
61. Risenfors M, Herlitz J, Berg CH, et al. Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. *J Intern Med Suppl*. 1991;734:35–42.
62. Ibanez B, Fuster V, Macaya C, et al. Study design for the “effect of METOpromolol in CARDioproteCtion during an acute myocardial InfarCtion” (METOCARD-CNIC): A randomized, controlled parallel-group, observer-blinded clinical trial of early pre-reperfusion metoprolol administration in ST-segment. *Am Heart J*. 2012;164:473–480.
63. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-Term Benefit of Early Pre-Reperfusion Metoprolol Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356–2362.
64. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705–2715.

65. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration during STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093–2104.
66. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780.
67. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915–921.
68. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society. *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
69. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised Trial of Intravenous Atenolol Among 16027 Cases Of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;328:57–66.
70. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6:199–226.
71. Rude RE, Buja LM, Willerson JT. Propranolol in acute myocardial infarction: the MILIS experience. *Am J Cardiol*. 1986;57:38F–42F.
72. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–1714.
73. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur*

Heart J. 2013;34:2949–3003.

74. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:231–238.

75. Shu DF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:330–341.

76. Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. B-Blockers, Calcium Antagonists, and Mortality in Stable Coronary Artery Disease: an International Cohort Study. *Eur Heart J.* 2018;1–10.

FIGURAS

Figura 1. Beneficio de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida: reducción de riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% (A) y número necesario a tratar (B) a 1 año. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

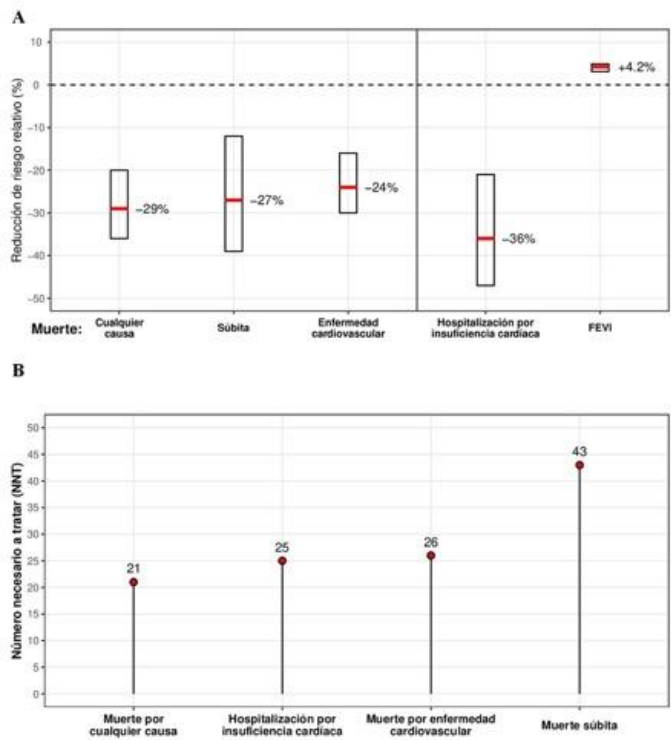


Figura 2. Comparación de los bloqueadores beta con otros fármacos utilizados como estrategias de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Se refleja gráficamente la razón de riesgos junto con su intervalo de confianza al 95% (entre paréntesis). Con un asterisco (*) se destaca aquellos eventos para los cuales la razón de riesgo aportada con su intervalo de confianza tiene un nivel de certeza bajo según la clasificación GRADE del grupo de trabajo de grados de evidencia. La información se basa en el siguiente metanálisis: Wiysonge et al.²⁷ ACV: accidente cerebrovascular; ARAll: antagonista del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; IECA: inhibidor de la encima de conversión de la angiotensina; RR: razón de riesgos.

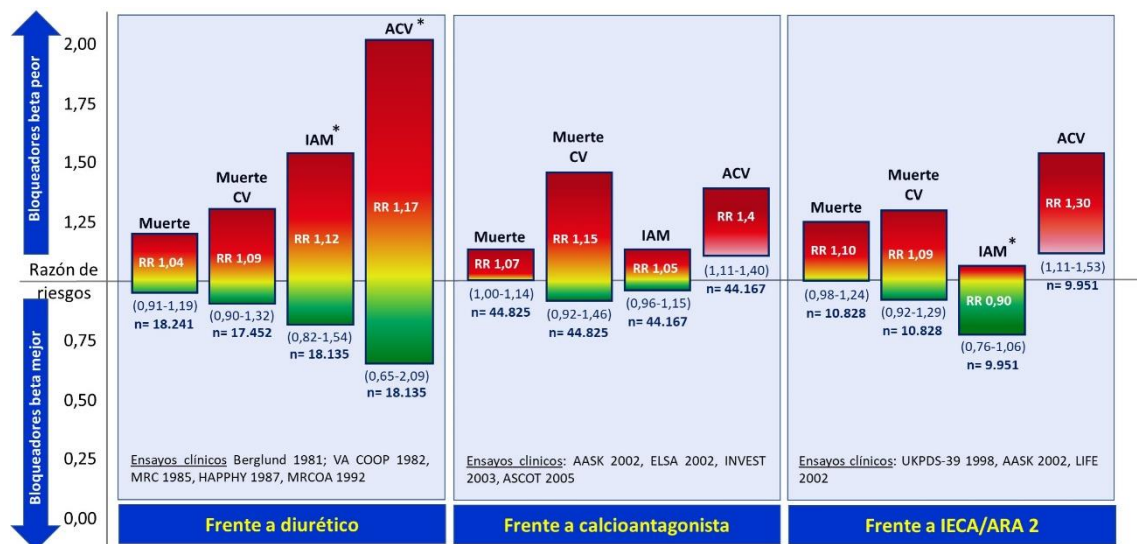


Figura 3. Situaciones clínicas en las que los bloqueadores beta han demostrado ser útiles para la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; TV: taquicardia ventricular.

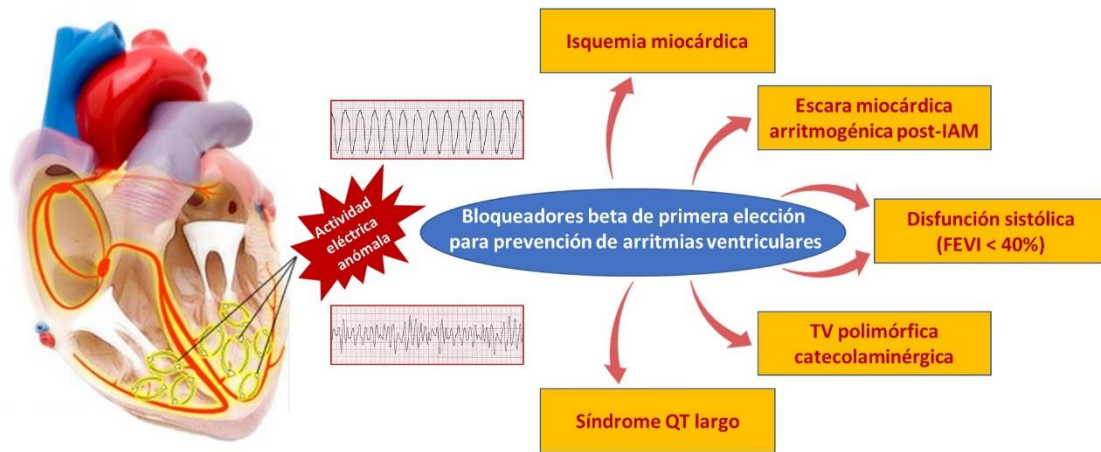


Figura 4. Situación actual de los bloqueadores beta en las distintas fases del síndrome coronario agudo. ASAP: lo antes posible (*as soon as possible*); FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; iv: intravenoso.

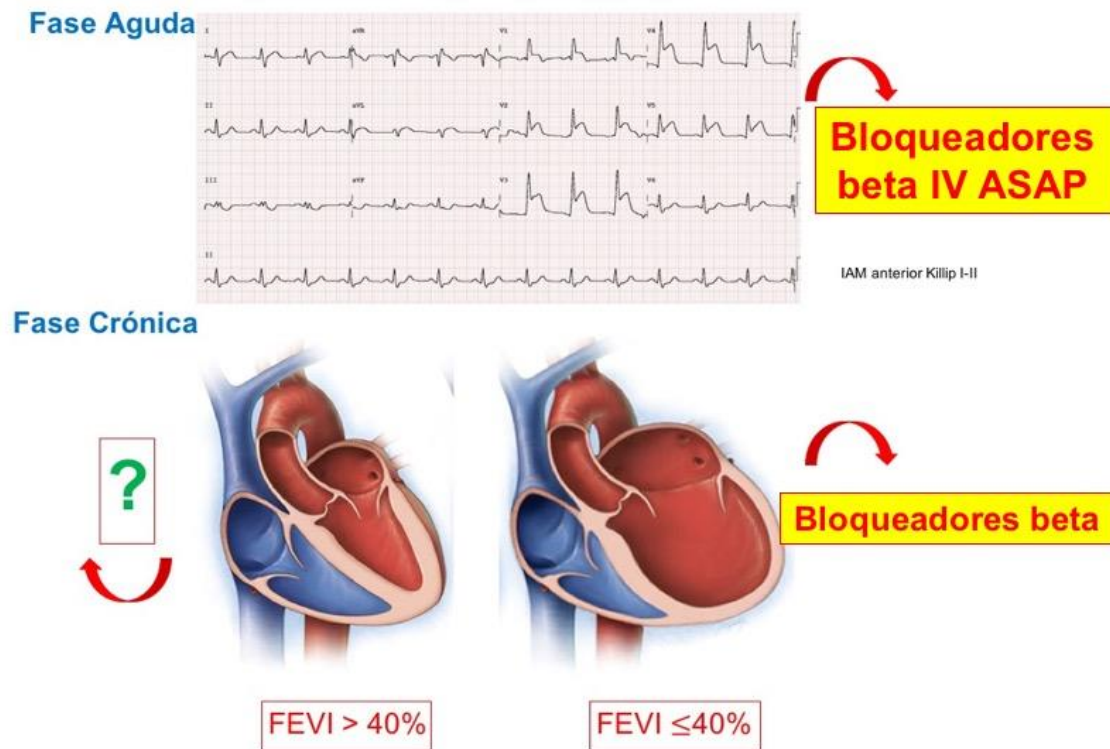


Tabla 1.

Diseño y resultados de los principales ensayos clínicos con bloqueadores beta en insuficiencia cardiaca

Estudio (año, pacientes)	Fármaco, mg/día (media)	NYHA	FEVI	Isquémicos	Seguimiento medio, meses	NYHA III-IV	NNT 1 vida 1 año	Reducción de riesgo Muerte				Reducción de riesgo Hospitalización	
								Total	CV	Súbita	Por IC	Total	Por IC
CIBIS-II ⁶ (1999, n = 2.647)	Bisoprolol, 7,5 mg/día	III-IV	≤35%	50%	15	100%	23	34%	29%	44%	26%	20%	36%
MERIT-HF ⁷ (1999, n = 3.991)	Metoprolol, 159 mg/día	II-IV	≤40%	65%	12	59%	27	34%	38%	41%	49%	18%	35%
US carvedilol ¹⁰ (1996, n = 1.094)	Carvedilol, 45 mg/día	II-IV	≤5%	48%	6	60%	15	65%	65%	55%	79%	27%	-
COPERNICUS ⁸ (2002, n = 2.289)	Carvedilol, 37 mg/día	III-IV	< 25%	67%	10	100%	15	35%	-	-	-	20%	33%
COMET ⁹ (2003, n = 3.029)	Carvedilol, 42 mg/día frente a metoprolol, 85 mg/día	II-IV	< 35%	51%	58	51%	-	17%	20%			3% ns	
BEST ⁵ (2001, n = 2.708)	Bucindolol, 152 mg/día	III-IV	≤ 35%	59%	24	100%	-	10% ns	14% ns	12% ns	15% ns	8% ns	22%
SENIORS ⁴ (2005, n = 2.128)	Nebivolol, 7,7 mg/día	II-IV	*	68%	21	40%	-	12% ns	16% ns	-	-	4% ns	-

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NNT: *number needed to treat*; NYHA; *New York Heart Association*. Todos los estudios analizan los bloqueadores beta frente a placebo, excepto el COMET (carvedilol frente metoprolol tartrato). Todas las reducciones de riesgo significativas, excepto si se indica ns (no significativo).

* La FEVI no era criterio de inclusión, sin embargo el 36% de los pacientes presentaban FEVI > 35%; edad de los pacientes incluidos > 70 años.

Tabla 2.

Principales estudios clínicos que analizan los bloqueadores beta para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Estudio	Población	Bloqueador beta	Comparación	Resultado
Berglund³⁰	47-54 años	Propanolol	Tiazida	• Sin diferencia en mortalidad
VA COOP³¹	21-65 años	Propanolol	Tiazida	• Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
MRC³²	35-64 años	Propanolol	Tiazida Placebo	• Menor riesgo de ACV frente a placebo, sin diferencia en IAM y mortalidad • Más riesgo de ACV frente a tiazida
COOPE³³	60-79 años	Atenolol ± tiazida	Placebo	• Menor riesgo de ACV frente a placebo, sin diferencia en IAM y mortalidad
HAPPHY³⁴	40-65 años (solo hombres)	Metoprolol Atenolol	Tiazida	• Tendencia a menos ACV frente a diuréticos • Sin diferencia en mortalidad ni IAM
MAPHY³⁵	40-64 años (solo hombres de raza blanca)	Metoprolol	Tiazida	• Reducción de mortalidad total, IAM y ACV
STOP-Hypertension³⁶	70-84 años	Pindolol Metoprolol Atenolol	Placebo	• Reducción de mortalidad cardiovascular, IAM y ACV
MRCOA³⁷	65-74 años	Atenolol Diuréticos	Placebo	• Sin diferencia en muerte CV, ACV e IAM comparado con placebo (diurético frente a placebo si reduce dichos eventos)
UKPDS³⁸	Diabéticos	Atenolol	Captopril	• Sin diferencia en mortalidad total, IAM y ACV

STOP-2³⁹	70-84 años	Pindolol Metoprolol Atenolol	Enalapril Lisinopril Felodipina Isradipino	• Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
CAPPP⁴⁰	20-66 años	Metoprolol Atenolol	Captopril	• Tendencia a mayor mortalidad cardiovascular • Sin diferencia en IAM • Menor riesgo de ACV
ELSA⁴¹	Aterosclerosis carotídea	Atenolol	Lacidipino	• Mayor progresión de placa aterosclerótica
LIFE⁴²	55-80 años	Atenolol	Losartán	• Misma mortalidad CV • Mismo riesgo de IAM • Mayor ACV • Mayor DM
INVEST⁴³	≥ 50 años Cardiopatía isquémica	Atenolol ± tiazida	Verapamilo ± trandolapril	• Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
CONVINCE⁴⁴	≥ 55 años con 1 FRCV	Atenolol	Verapamil	• Sin diferencia en mortalidad, IAM y ACV
ASCOT-BPLA⁴⁵	40-79 años Alto riesgo cardiovascular	Atenolol ± tiazida	Amlodipino ± perindopril	• Tendencia a mayor riesgo de IAM • Mayor riesgo de ACV • Mayor mortalidad cardiovascular • Mayor riesgo de DM

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla 3.

Principales ensayos sobre el empleo de los bloqueadores beta en el síndrome coronario agudo

Estudio (año)	Reperusión	Fármaco	N	Criterios	Resultados
Administración endovenosa en fase aguda					
ISIS-I ⁶⁹ (1986)	No	Atenolol	16.027	Sospecha de IAM de cualquier localización	Reducción del 15% de la mortalidad
MIAMI ⁷⁰ (1985)	No	Metoprolol	5.778	Sospecha de IAM de cualquier localización	Reducción del 29% de la mortalidad
MILIS ⁷¹ (1986)	No	Propranolol	269	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción de la mortalidad ni del tamaño del IAM
Van de Werf et al. ⁶⁰ (1993)	Sí (fibrinólisis)	Atenolol	292	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción de la mortalidad, ni del tamaño del IAM
METOCARD-CNIC ⁵³ (2013)	Sí (angioplastia)	Metoprolol	270	Sospecha de IAM anterior	Reducción en el tamaño del IAM y aumento en FEVI posterior
EARLY-BAMI ⁶⁴ (2016)	Sí (angioplastia)	Metoprolol	683	Sospecha de IAM de cualquier localización	Sin reducción del tamaño del infarto
Administración cónica tras infarto					
BHAT ⁷² (1982)	No	Propranolol	3.837	Infarto de cualquier localización	Reducción de un 26% de la mortalidad

CARPICORN ¹⁶ (2001)	Sí (fibrinólisis)	Carvedilol	1.959	Infarto de cualquier localización y FEVI ≤40%	Reducción del 23% de la mortalidad
COMMIT ⁵⁴ (2005)	54% de la muestra fibrinólisis, 46% no reperfundidos	Metoprolol	45.852	Infarto de cualquier localización sin restricción de FEVI	Sin reducción de la mortalidad. Reducción de reinfarcto y FV

**Sombreado aparece los estudios con resultados positivos (favorables) para los bloqueadores beta. FV: fibrilación ventricular. IAM: infarto agudo de miocardio; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.